

Dahl 食塩感受性ラットにおける選択性 xanthine oxidoreductase 阻害薬 febuxostat の降圧・腎保護効果の検討

著者	三浦 平寛
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3838号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126304

氏 名	みうら たかひろ 三浦 平寛
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Dahl 食塩感受性ラットにおける選択性 xanthine oxidoreductase 阻害薬 febuxostat の降圧・腎保護効果の検討
論文審査委員	主査 教授 上月 正博 教授 伊藤 貞嘉 教授 佐藤 博

論文内容要旨

【背景】xanthine oxidoreductase (XOR) 阻害薬の降圧・腎保護効果に関してはいくつかの基礎ならびに臨床研究が報告されているが、それらの結果は動物モデルや対象患者によって一致しておらず、その降圧・腎保護効果の機序についても明らかになっていない。

【目的】XOR 阻害薬の降圧・腎保護効果を明らかにするため、高食塩食摂取によって高血圧ならびに腎障害を呈する Dahl 食塩感受性 (Dahl-S) ラットを用いて、高食塩食摂取による腎内 XOR の発現・活性化と血圧や腎機能・組織像に対する選択性 XOR 阻害薬である febuxostat (Fx) の効果を検討した。

【方法】Fx の慢性効果の検討には、7 週齢の雄性 Dahl-S ラットを通常食塩食摂取 (NS : 0.6% NaCl) 群、高食塩食摂取 (HS : 8% NaCl) 群、高食塩食摂取 + Fx 投与 (HS-Fx) 群の 3 群に分け、8 週齢より介入を開始した。HS-Fx 群には Fx を 3mg/kg/日で経口投与した。隔週ごとに tail-cuff 法による血圧測定と代謝ケージでの蓄尿を行い、8 週間後に断頭採血を行った。尿中 H_2O_2 を Amplex Red 試薬を用いて測定した。XOR 発現と活性はウエスタンブロット法と Pterin を使用した蛍光法を用いて検討した。PAS 染色、マッソントリクローム染色、デスミン免疫染色、XOR 免疫染色による組織学的検討を実施し、糸球体硬化指数、相対的間質容積比、デスミン陽性領域を測定した。Fx の急性効果の検討には、HS 摂取後 8 週目より Fx を 3mg/kg/日で 5 日間経口投与し、連日血圧測定と蓄尿を行い、投与前後で比較検討した。

【結果】HS は血圧ならびに尿蛋白、血清クレアチニン、尿酸をそれぞれ有意に増加させ、クレアチニンクリアランス (Ccr) を有意に低下させた。Fx の慢性投与は HS による血圧上昇と尿蛋白増加を有意に抑制し、血清クレアチニンと尿酸を有意に低下させた。また、Fx は HS による Ccr の低下を有意に抑制した。HS は腎内 XOR 発現を腎皮質と腎髄質外層で増加させ、免疫染色による検討では、腎内 XOR 発現を近位尿細管と髄質外層間質で増加させていた。HS は尿 H_2O_2 排泄量の増加、糸球体硬化、糸球体上皮障害、腎間質線維化を誘導し、Fx は HS による酸化ストレスおよび腎組織障害を有意に抑制した。Fx の急性投与は血圧、尿中蛋白排泄量、尿中クレアチニン排泄量には影響しなかったが、尿量を増加させ、尿中 Na^+ 排泄量の増加傾向を示した。

【結論】Dahl-S ラットにおいて、Fx の慢性投与は HS による血圧上昇や腎機能障害を抑制する。Fx の降圧・腎保護効果には、HS による発現増加・活性化する腎内 XOR の阻害や酸化ストレスの軽減、糸球体上皮障害、腎間質病変の改善が関与していることが示唆される。

審査結果の要旨

博士論文題目 Dahl 食塩感受性ラットにおける選択性 xanthine oxidoreductase 阻害薬 febuxostat の降圧・腎保護効果の検討

所属専攻・分野名 医科学専攻・内部障害学分野

学籍番号 B3MD5112 氏名 三浦 平寛

Xanthine oxidoreductase (XOR) 阻害薬の降圧・腎保護効果に関してはいくつかの基礎ならびに臨床研究が報告されているが、それらの結果は動物モデルや対象患者によって一致しておらず、その降圧・腎保護効果の機序についても明らかになっていない。本論文では、XOR 阻害薬の降圧・腎保護効果を明らかにするため、高食塩食摂取によって高血圧ならびに腎障害を呈する Dahl 食塩感受性 (Dahl-S) ラットを用いて、高食塩食摂取による腎内 XOR の発現・活性化と血圧や腎機能・組織像に対する選択性 XOR 阻害薬である febuxostat (Fx) の効果を検討した。

Fx の慢性効果の検討には、7 週齢の雄性 Dahl-S ラットを通常食塩食摂取 (NS : 0.6% NaCl) 群、高食塩食摂取 (HS : 8% NaCl) 群、高食塩食摂取 + Fx 投与 (HS-Fx : Fx を 3mg/kg/日で経口投与) 群の 3 群に分け、8 週齢より 8 週間介入した。Fx の急性効果の検討には、8 週齢からの HS 摂取後 8 週目より Fx を 3mg/kg/日で 5 日間経口投与した。

その結果、HS は血圧ならびに尿蛋白、血清クレアチニン、尿酸をそれぞれ有意に増加させ、クレアチニンクリアランス (Ccr) を有意に低下させた。Fx の慢性投与は HS による血圧上昇、尿蛋白増加、Ccr の低下を有意に抑制し、血清クレアチニンと尿酸を有意に低下させた。HS は腎内 XOR 発現を近位尿細管と髄質外層間質で増加させた。HS は尿 H_2O_2 排泄量の増加、糸球体硬化、糸球体上皮障害、腎間質線維化を誘導し、Fx は HS による酸化ストレスおよび腎組織障害を有意に抑制した。Fx の急性投与は血圧、尿中クレアチニン排泄量には影響しなかったが、尿量を増加させ、尿中 Na^+ 排泄量の増加傾向を示した。

本研究は、Dahl-S ラットへの Fx の慢性投与が HS による血圧上昇や腎機能障害を抑制することを示した。また、Fx の降圧・腎保護効果には、HS による発現増加・活性化する腎内 XOR の阻害や酸化ストレスの軽減、糸球体上皮障害、腎間質病変の改善が関与していることが示唆された。本論文は、Dahl-S ラットでの新規 XOR 阻害薬の降圧・腎保護効果を検討し、XOR が降圧・腎保護効果の重要な機序になると考えられることを示した意義ある論文であり、学位に値する。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。